

# 金刚烷胺及其类似物抗帕金森病的研究进展

刘丹 孙卓 王洪媛(沈阳化工大学制药与生物工程学院 沈阳 110142)

**摘要** 帕金森病是一种常见的神经系统变性疾病,老年人多见,近年来帕金森病发病年轻化趋势明显。金刚烷胺及其氨基衍生物普遍具有良好的脂溶性和低毒性,除了具有抗病毒活性,还具有抗帕金森综合症。本文综述了临床治疗帕金森病的常用药,着重介绍金刚烷胺类药物抗帕金森病的临床药理作用。

**关键词** 帕金森病 金刚烷胺 临床药理

中图分类号:R971

文献标识码:A

文章编号:1672-8351(2014)12-0099-02

帕金森病(Parkinson's disease, PD)又名震颤麻痹(Paralysis agitans)是一种常见的慢性神经元变性疾病。PD的发病机制是由于大脑黑质-纹状体系统中多巴胺能神经元进行性变性,导致中枢神经递质多巴胺(Dopamine, DA)大量减少及胆碱能系统活性相对加强,患者的主要症状包括静止性震颤、肌肉强直、运动慢而少和姿势平衡功能障碍<sup>[1-4]</sup>。PD是终身性疾病,迄今为止尚无根治的方法,临床上药物治疗仍是目前治疗PD的主要方法<sup>[5,6]</sup>。本文综述了临床治疗帕金森病的常用药,着重介绍金刚烷胺类药物抗帕金森病的临床药理作用。

## 1 帕金森病的药物治疗<sup>[7-9]</sup>

1.1 左旋多巴(L-dopa)类药物 该类物质指左旋多巴(L-dopa)和复方左旋多巴。左旋多巴作为多巴胺合成前体,通过血脑屏障进入脑组织发挥作用。临床上常用复方制剂有两种,一种为美多巴(Madopar),即左旋多巴和苄丝肼的混合制剂。另一种为心宁美(Sinemet),是左旋多巴和卡比多巴的复合制剂。

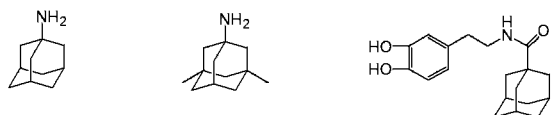
1.2 多巴胺(DA)受体激动剂 左旋多巴疗法的辅助用药一般为DA受体激动剂,并能减少左旋多巴长期使用诱发的运动并发症。常见药物如罗匹尼罗(Ropinirole)、吡贝地尔(Piribedil)、普拉克索(Pramipexole)、卡麦角林(Cabergoline)等。

1.3 单胺氧化酶B型(MAO-B)抑制剂 该类物质能抑制黑质-纹状体中MAO-B,抑制多巴胺的降解,同时具有神经保护作用。代表药物为司来吉兰(Selegiline)、雷沙吉兰(Msagiline)。

1.4 儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂 COMT在体内能够降解DA,COMT抑制剂辅助左旋多巴治疗帕金森病,可延长左旋多巴的作用时间,减少左旋多巴的用量。主要药物为托卡朋(Tolcapone)和恩他卡朋(Entacapone)。

1.5 抗胆碱能制剂 由于PD患者纹状体中DA含量降低,乙酰胆碱(Acetylcholine, Ach)功能占优势,抗胆碱能药物通过纠正DA与Ach的失衡而起治疗作用。代表药物有盐酸苯海索(Benzhexol Hydrochloride)、丙环定(Procyclidine)、苯扎托品(benzatropine),主要用于以震颤为主的早期轻度PD患者。

1.6 多巴胺释放剂:该类物质能加强突触前合成和释放DA,减少DA的重吸收,代表药物为金刚烷胺(Amantadine)和它的类似物美金刚(Memantine)、多巴金刚(Dopamantine),化学结构如下:



金刚烷胺(Amantadine) 美金刚(Memantine) 多巴金刚(Dopamantine)

## 2 药理作用

2.1 金刚烷胺药理作用:1964年Davies等<sup>[10]</sup>报道了金刚烷胺抗病毒作用,临床主要用于防治A型流感病毒感染。1969年,一位晚期PD患者在预防流感过程中使用了6周的金刚烷胺,偶然观察发现其具有助于治疗顽固性运动障碍的疗效,有抗PD作用<sup>[11]</sup>。金刚烷胺是一种N-甲基-D-门冬氨酸(NMDA)受体拮抗

剂,研究表明它具有神经元保护作用,主要作用机制是促进DA释放,抑制DA的再吸收,并可阻断谷氨酸兴奋性神经毒性作用,以及抗Ach作用。在临床中发现,大部分单独接受金刚烷胺治疗的PD患者中,运动迟缓、肌肉强直症状得到不同程度的改善,但对震颤的治疗效果相对差一些。金刚烷胺对运动迟缓和肌肉强直的疗效弱于左旋多巴,而抗震颤作用不如抗胆碱能制剂。

金刚烷胺常见的副作用是精神错乱、幻觉、失眠、多梦,但程度较轻不影响使用,还有下肢网状青斑及踝部水肿,停药后水肿可逐渐消失。停用金刚烷胺后症状若加重,多属于反跳或戒断现象,可能与DA含量突然增加,与Ach动态失衡有关。金刚烷胺与其他抗PD药物联用有可能增加对中枢神经系统(Central nervous system, CNS)的毒性作用,与抗胆碱药合用尤其常见。有研究显示,金刚烷胺与抗胆碱药联用的有效率可达45%(两者单用的有效率分别为15%和17%),虽然疗效更佳但副作用更大,故对中度、重症PD患者来说,临床上多建议单独使用<sup>[12]</sup>。其常单独作用于主要症状为非震颤性的轻、中度运动迟缓和肌肉强直的PD患者的短期治疗。

2.2 美金刚治疗帕金森病的药理作用:美金刚于1982年在德国以Akatinol Memantine商品名首次上市,用于治疗帕金森病,于2002年和2003年获准在欧洲和美国销售,用于治疗中至重度阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)。PD被认为与NMDA过度激活有关<sup>[13]</sup>,而美金刚是一种电压依赖性、低、中亲和度的NMDA受体拮抗剂,可以阻断过度开放的受体,阻断兴奋性递质谷氨酸,保护神经元,通过作用于NMDA受体,促进DA的释放。美金刚治疗PD比其他的NMDA拮抗剂使用剂量小,毒副作用少。近年来国内外临床研究均显示美金刚能改善中、轻度PD患者认知障碍,提高日常生活能力和社交活动,不良反应少,其疗效优于常规抗帕金森药物治疗<sup>[14-16]</sup>。但美金刚与其他药物联合使用的疗效还需要详细研究。

2.3 多巴金刚对帕金森病的药理作用:左旋多巴口服后95%以上被外周组织的脱羧酶转化为多巴胺<sup>[17]</sup>,入脑组织的左旋多巴量减少,多巴胺本身不易透过血脑屏障,从而削弱了中枢治疗作用;另外左旋多巴在外周脱羧使得外周多巴胺水平上升,可引起胃肠道和心血管的不良反应。将金刚烷胺和多巴胺拼合得到多巴金刚提高了药物的脂溶性,大大提高了药物的利用率,多巴金刚用来治疗帕金森综合症的疗效比左旋多巴显著<sup>[18,19]</sup>。

## 3 展望

PD是21世纪仅次于心脑血管疾病和肿瘤的致残性疾病,大多数现有药物是针对疾病症状的治疗,实际上并不能阻止正在发生的脑黑质破坏性活动的进程,各种药物的长期治疗效果还有待临床证实。金刚烷胺及其类似物的抗PD药理作用的研究表明,该类物质易透过血脑屏障,提高黑质DA神经元活性,促进纹状体神经末梢释放DA,这也为寻找和研发新的金刚烷胺类抗帕金森病药物提供有益的启示。

## 参考文献

[1]王凤焯.帕金森病的药物治疗[J].山东医药,1999,12(2):43-44.

# 钩藤在心血管疾病治疗中的应用概况<sup>△</sup>

唐丹 宋柏力 冉春艳 吴卫<sup>\*</sup>(桂林医学院 桂林 541004)

**摘要** 随着人们生活水平的提高,心血管疾病的发病率越来越高,中药钩藤对心血管疾病有显著疗效,本文对钩藤在心血管疾病治疗中的应用进行综述,为药材的进一步开发和利用提供参考。

**关键词** 钩藤 药理作用 高血压 心血管疾病

中图分类号:R285.6

文献标识码:A

文章编号:1672-8351(2014)12-0100-02

钩藤又叫双钩藤、鹰爪风、钩耳,是临床上常用的中药材,来源于茜草科植物钩藤 *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. ex Havil.、大叶钩藤 *U. macrophylla* Wall.、毛钩藤 *U. hirsuta* Havil.、华钩藤 *U. sinensis* (Oliv.) Havil. 或无柄果钩藤的干燥带钩茎枝,主产于广西、湖南、福建、广东等地<sup>[1]</sup>。钩藤性凉、味甘,可入肝经和心经,具有清热平肝、息风定惊等功效,近年来钩藤在治疗心血管疾病,尤其是高血压病上取得较好的疗效,现综述如下。

## 1 降压作用

钩藤主要成分为吲哚类生物碱及黄酮类化合物等,其中吲哚类生物碱主要包括钩藤碱(rhynchophylline)、异钩藤碱(isorhynchophylline)等,降压作用较强,而非生物碱类作用较弱<sup>[2]</sup>。张丽心<sup>[3]</sup>等通过颈动脉插管法测量血压发现钩藤碱对大鼠的收缩压和舒张压均有降低,表明钩藤碱有显著的降压作用。谭元生<sup>[4]</sup>等采用无创尾动脉法观察钩藤碱对自发性高血压大鼠(SHR)的降压作用,发现其可明显降低血压,同时可明显减轻肾、脑的病理损害,其降压机制可能与降低 SHR 血浆醛固酮、内皮素的含量有关。

## 2 舒张血管

血管平滑肌的舒缩活动受多种因素的影响,如神经调节、体液调节和肌源性调节<sup>[5]</sup>,其中大电导钙激活钾通道(BKca)是血管平滑肌细胞膜电位的主要离子通道,在血管的舒缩及调节细胞功能方面发挥着重要的作用。李鹏云<sup>[6]</sup>等发现钩藤碱可抑制BKca 宏观电流,激活人肠系膜动脉平滑肌细胞BKca 单通道活性,从而舒张高钾去极化所致的冠状动脉血管收缩<sup>[7]</sup>。此外,钩

藤碱能不同程度扩张苯肾上腺素、5-羟色胺等引起的肠系膜动脉、冠状动脉和脑基底动脉血管收缩<sup>[8]</sup>。

## 3 抑制血管平滑肌细胞增殖

血管平滑肌细胞增殖(VSMC)引起的血管重塑是导致高血压病的重要病理变化,也是高血压维持、恶化的结构基础。钩藤碱与异钩藤碱对血管紧张素II(Ang II)诱导 VSMC 有明显抑制效应<sup>[9]</sup>,钩藤中的有效成分通过调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)降低血浆中 Ang II 水平,改善动脉形态学损伤,减少动脉中膜厚度/管腔内径的比值,从而逆转高血压血管的不良重塑<sup>[10]</sup>。

## 4 抑制血小板聚集

钩藤中的有效成分能抑制血小板因子的释放,具有抗血小板聚集、抗血栓形成等作用<sup>[11]</sup>。二磷酸腺苷(ADP)是血小板释放的自体凝血物质,ADP 对于内源性凝血有着尤其重要的作用,钩藤碱对 ADP 和凝血酶诱导的血小板聚集有明显抑制作用<sup>[12]</sup>。

## 5 保护心肌细胞

心肌肥厚是诱发心血管疾病的危险因素,而心肌细胞肥大是心肌肥厚重要的细胞病理学基础,Ang II 是心肌细胞肥大的诱导剂,钩藤碱能抑制 Ang II 诱导的心肌细胞肥大<sup>[13]</sup>,此外,通过上调心肌中叶素及其受体的表达,降低心肌组织内皮素(ET-1)的水平对抗高肾素和 Ang II 引起的心脏负荷增加等效应,降低全心质量指数及心肌组织羟脯氨酸,从而产生心肌保护的作用<sup>[14]</sup>。

中药钩藤在心血管疾病治疗中的应用十分广泛,在治疗高血压方面更突出,近年来,钩藤的研究逐步从复方转向单方,从

[2] Mizuno Y, Mori H, Kondo T. Parkinson's disease: from etiology to treatment [J]. Intern Med, 1995, 34(11):1045-1054.

[3] Checkoway H, Nelson LM. Epidemiologic approaches to the study of Parkinson's disease etiology [J]. Epidemiology, 1999, 10(3):327-336.

[4] 王俊梅. 帕金森氏病药物治疗的探讨[J]. 实用心脑血管病杂志, 2009, 17(12):1117-1118.

[5] Uitti RJ, Rajput AH, Ahlskjold JE, et al. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease [J]. Neurology, 1996, 46:1551-1556.

[6] 邵明. 帕金森病的药物治疗策略[J]. 中国处方药, 2003(3).

[7] 苏胜, 王亚楼. 抗帕金森病药物的研究进展[J]. 中国药物应用与监测, 2005(4):26-30.

[8] 毛志峰, 朱金华, 曾伟. 帕金森病治疗药物的研究进展[J]. 亚太传统医药, 2009, 5(7):165-169.

[9] 高博闻, 孙凡, 朱亮. 儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂临床应用进展[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(5):982-985.

[10] 奥野良信, 万献尧, 毕丽岩. 金刚烷胺[J]. 日本医学介绍, 2004, 25(7):307-309.

[11] Komnuber J, Weller M, Schoppmeyer K, et al. Amantadine and memantine are NMDA receptor antagonists with neuroprotective properties[J]. J Neural Transm Suppl, 1994, 43:91-104.

[12] Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky O, et al. Practive parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease. An evidence-based review. Report of Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. Neurology, 2002, 58(1):11-17.

[13] 潘静, 陈生弟. NMDA 受体与神经退行性疾病的关系[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2009, 29(1):98-101.

[14] Villoslada P, Arrondo G, Sepulcre J, et al. Memantine induces reversible neurologic impairment in patients with MS [J]. Neurology, 2008, 72(19):1630-1633.

[15] Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre [J]. Lancet Neurol, 2009, 8(7):613-618.

[16] 林秀杰, 黄礼传, 张俊. 盐酸美金刚治疗帕金森痴呆的临床观察[J]. 海峡药学, 2011, 23(12):172-173.

[17] 尤启冬. 药物化学[M]. 第7版, 北京:人民卫生出版社, 2013:76.

[18] Schering Corporation. Substituted aryl and aralkyl amides in the treatment of parkinsonism [P]. US 3944675 A, 7/16/1973.

[19] 苏强. 含氮杂环类金刚烷化合物的合成研究[D]. 广州工业大学, 2012.